

TRAVAUX DE L'INSTITUT DE ZOOLOGIE ET ANATOMIE COMPARÉE ET
DE LA STATION DE ZOOLOGIE EXPÉRIMENTALE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE.
Directeur: Professeur E. GUYÉNOT.

Dimorphisme sexuel des glandes sous-maxillaires du Rat

Ses relations avec la thyroïde et
l'action goitrigène du soja¹

par

Pezechgpour MOSTACHFI

(avec 2 figures dans le texte)

SOMMAIRE

INTRODUCTION	540
PREMIÈRE PARTIE: <i>Le dimorphisme sexuel de la glande salivaire de la souris et du rat; exposé historique</i>	542
I. Dimorphisme sexuel chez la souris	542
1. Développement	543
2. Action des gonades	543
3. Action de l'hypophyse	545
4. Action de la surrénale	545
5. Action de la thyroïde	546
6. Actions diverses (cholestérol; rachitisme)	548
7. Facteurs physiologiques	548
II. Dimorphisme sexuel chez le rat	551
1. Résultats négatifs	551
2. Action de la thyroïde	551
3. Action de l'U F E	553
4. Action des antithyroïdiens	554
5. Action du rachitisme expérimental	554

¹ Travail exécuté et publié grâce à une subvention de la « Donation Georges et Antoine Claraz, instituta et curata Johannis Schinz professoris auspiciis ».

DEUXIÈME PARTIE: <i>Recherches sur la glande salivaire du rat</i> . .	554
I. Dimorphisme sexuel de la glande salivaire	554
1. Rats de 4 à 7 mois	555
2. Rats de plus de 7 mois	556
II. Etablissement du dimorphisme sexuel de la glande salivaire.	560
III. Action de la castration (rats mâles et femelles)	563
IV. Action de l'hypophysectomie	565
V. Action de la surrénalectomie	566
TROISIÈME PARTIE: <i>Action du soja</i>	567
I. Effet d'un aliment goitrigène, le soja, sur la sous-maxillaire du rat	567
II. Tractus génital de rats soumis au régime du soja pur . .	570
III. Action de la sous-alimentation	571
IV. Action d'une nourriture riche, composée partiellement de soja	573
V. Conclusions	576
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	578
BIBLIOGRAPHIE	581

INTRODUCTION

Les goitres hypofonctionnels, dont l'aspect histologique est celui d'une thyroïde activée par l'action de l'hormone thyroïdienne, sont connus depuis longtemps. Ces formes de goitres sont souvent provoquées par l'action des substances dites goitrigènes ou anti-thyroidiennes qui se trouvent dans certains aliments. Ainsi en 1927 CHESNAY, CLAWSON et WEBSTER ont découvert l'action goitrigène des choux cuits chez le lapin. Depuis, on connaît une foule de plantes telles que certaines Crucifères, Ombellifères et Composées contenant des principes goitrigènes. Ces derniers sont pour la plupart formés de thiocyanates, d'isocyanates et de thiodérivés.

La thyroïde vis-à-vis de ces substances présente les réactions suivantes :

- 1) hyperhémie intense,
- 2) décharge de colloïde avec surcharge de gouttelettes colloïdes transitoire,
- 3) hypertrophie cellulaire,
- 4) apparition de boules structurées dans les cavités des vésicules,
- 5) collapsus des vésicules.

Pendant la guerre, M^{lle} Ponse s'aperçut que tous les rats et hamsters de la Station de zoologie expérimentale de Genève présentaient à l'autopsie d'énormes goitres du type parenchymateux. Elle attribua ce fait à l'influence d'une nourriture composée en grande partie de graines de soja broyées qui remplaçait les farines nutritives rationnées à cette époque-là. De plus, M^{lle} Ponse a trouvé que les glandes salivaires de ces animaux montraient un aspect femelle de la répartition des acini séreux. Aussi m'a-t-elle suggéré d'entreprendre l'étude de l'action goitrigène du soja chez le rat. Au cours de ces recherches, le dimorphisme de la glande salivaire serait examiné afin de mettre en évidence la réaction de cette dernière en rapport avec l'hypofonctionnement thyroïdien. Nous connaissons en effet les travaux de LEBLOND et RAYNAUD sur l'action de la thyroïde dans le développement et la répartition des tubes séreux de la glande sous-maxillaire du rat.

Le dimorphisme sexuel de la glande salivaire, bien connu chez la souris, est encore discuté chez le rat. C'est pourquoi, sur la proposition de M. Guyénot et de M^{lle} Ponse, j'ai repris ce sujet dans mes expériences en vérifiant l'âge de la différenciation et l'action des gonades dans le développement de la glande sous-maxillaire chez les rats des deux sexes.

Je remercie M. le professeur Guyénot, directeur de la Station de Zoologie expérimentale, qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire, m'a fourni le matériel et les moyens de recherche en me faisant bénéficier notamment d'une partie des crédits mis à sa disposition par la Donation G. et A. Claraz. Je lui exprime ma gratitude pour l'intérêt avec lequel il a suivi la marche de mon travail et pour le soin qu'il a pris de lire et de corriger mon manuscrit.

J'adresse mes vifs remerciements à M^{lle} le professeur K. Ponse qui a inspiré ce travail et n'a cessé de s'intéresser activement à mes recherches.

PREMIÈRE PARTIE

LE DIMORPHISME SEXUEL DE LA GLANDE SALIVAIRE DE LA SOURIS ET DU RAT (exposé historique)

La sous-maxillaire est une glande mérocrine, mixte, composée d'éléments séreux et muqueux. La partie séreuse comprend des tubes plus ou moins allongés dont les cellules sont cubiques avec un protoplasme chargé de granules de sécrétion et quelquefois des striations protoplasmiques à la zone basale. Les noyaux sont souvent en croissant, aplatis et repoussés au pôle basal des cellules (fig. 2 C).

Les acini muqueux sont plus courts et plus ramifiés, formant des culs-de-sac qui se touchent. Les cellules sont moins volumineuses que celles des tubes séreux et renferment des granules muqueux. Les noyaux occupent le tiers basal des cellules. Les canaux excréteurs sont revêtus par un épithélium cylindrique stratifié, renfermant des noyaux ronds et centraux; une épaisse couche de conjonctif est visible autour de chaque canal. Enfin, le segment intermédiaire des tubes excréteurs est tapissé par des cellules cubiques basses contenant des noyaux ronds, centraux et quelquefois des granules de sécrétion. Les canaux forment des conduits assez larges et souvent remplis de sécrétion.

I. DIMORPHISME SEXUEL CHEZ LA SOURIS

LACASSAGNE, en 1940, découvre le dimorphisme (poids et structure histologique) de la glande sous-maxillaire des souris mâle et femelle. Il remarque, dans le *type mâle*, une prédominance des tubes séreux hypertrophiés, remplis de granulations et dont les noyaux occupent le tiers externe des cellules, tandis que les acini muqueux sont réduits, leurs cellules claires et vacuolisées; le poids

total de la sous-maxillaire et de la rétrolinguale est de 65 mg., et le diamètre moyen des tubes $47\ \mu$ (chez les souris mâles de 20 g.).

Le *type femelle* présente une prédominance des acini muqueux. Le poids total de la glande est égal à 48 mg. et le diamètre moyen des tubes est de $37\ \mu$ (chez les souris femelles de 20 g.).

D'autre part, le même auteur a remarqué l'existence de certains éléments sécréteurs parmi les conduits externes intralobulaires de la rétrolinguale, chez la souris mâle, qui sont absents chez la souris femelle et chez le mâle castré.

1. DÉVELOPPEMENT.

L'établissement du dimorphisme sexuel chez la souris n'est appréciable que quinze jours après la naissance (LACASSAGNE, 1940).

J. CHAULIN-SERVINIÈRE, en 1942, étudia de plus près ce sujet. Au 20^{me} jour, l'aspect de la glande est encore identique dans les deux sexes. Au 25^{me} jour, les grains de sécrétion apparaissent. Vers le 30^{me}-40^{me} jour, les tubes sécréteurs offrent des aspects variés. Cette variabilité se trouve aussi dans le contenu des cellules tubulaires. (La disparition des stries protoplasmiques et la position basale des noyaux chez le mâle ne se présentent qu'au 60^{me} jour.)

Enfin, la position définitive des noyaux et le poids de la glande, ainsi que la différence pondérale de celle-ci dans les deux sexes, se remarquent du 45^{me} au 60^{me} jour (HARVEY, 1952).

2. ACTION DES GONADES.

Action de la castration sur la souris mâle et femelle.

Chez la souris femelle castrée à l'âge de 3 mois, le développement des tubes séreux de la glande sous-maxillaire devient considérable et présente l'aspect mâle. Neuf mois après la castration, les souris femelles possèdent des glandes salivaires qui pèsent environ 80 mg. et le diamètre moyen des tubes est de $48\ \mu$ (J. CHAULIN-SERVINIÈRE, 1942).

Ce développement est lent et ne commence que trois à quatre mois après l'opération. Notons encore que le rapport tubuli/acini, chez ces femelles castrées, augmente à 1,87 (témoins 0,58) (M^{me} J. RAYNAUD, 1943). Il faut encore considérer la possibilité d'un ratatinement des acini muqueux.

Chez la souris mâle castrée, au contraire, on assiste à une atrophie de la glande sous-maxillaire qui porte surtout sur la partie tubuleuse. Les souris mâles âgées de 5 mois, castrées depuis 2 mois, présentent un diamètre moyen des tubes sécréteurs de $31\ \mu$ (LACASSAGNE, 1940).

Réaction de la gestation.

Chez la souris gravide, le développement des tubes est plus marqué que chez la souris femelle vierge (LACASSAGNE, 1940).

Chez ces animaux gravides, la glande sous-maxillaire présente un aspect intermédiaire entre le type mâle et le type femelle.

	Mâle adulte	Femelle adulte	Mâle castré	Femelle gestante
Diamètre moyen des tubes . .	$49\ \mu$	$35\ \mu$	$31\ \mu$	$42\ \mu$

*Action des hormones sexuelles mâle et femelle sur
la glande sous-maxillaire de la souris.*

L'hormone mâle provoque l'hypertrophie des tubes séreux de la glande sous-maxillaire dans les souris des deux sexes. Sur cinq souris de 4 à 5 mois, de même lignée, l'injection hebdomadaire de $50\ \gamma$ de benzoate d'œstrone, pendant quatre mois, diminue le poids de la sous-maxillaire jusqu'à 46 mg. et le diamètre moyen des tubes s'abaisse à $38,5\ \mu$; il y a diminution du nombre des granulations; les cellules mesurent $16\ \mu$ de hauteur.

L'injection de 2,5 mg. de propionate de testostérone à ces mêmes animaux fait augmenter le poids de la sous-maxillaire à 67 mg. et le diamètre des tubes à $55\ \mu$ (LACASSAGNE, 1940). Le propionate de testostérone, par injection à fortes doses, est capable de provoquer une augmentation du diamètre des tubuli et une production des granules de sécrétion allant jusqu'au stade caractéristique du mâle adulte, aussi bien chez les mâles que chez les femelles de 30 jours (HARVEY, 1952).

Cette action de l'hormone androgène s'exerce sans aucun intermédiaire. Cela est mis en évidence grâce à une expérience de

M^{me} J. RAYNAUD (1950). L'injection directe, au moyen d'une aiguille fine en verre, dans la glande sous-maxillaire droite d'une souris femelle, de propionate de testostérone pendant quatre à cinq mois provoque l'hypertrophie des tubes séreux (épithélium haut et gonflé), tandis que l'autre glande n'est pas changée, ce qui montre que l'effet de l'hormone mâle sur cette glande est direct et non pas secondaire.

Diamètre des tubes de glandes injectées en μ :

56,3	54,9	51,6	53,8	47,5
------	------	------	------	------

Diamètre des tubes de glandes non injectées en μ :

39,5	39,1	38,7	41,7	35,8
------	------	------	------	------

3. ACTION DE L'HYPOPHYSE.

L'hypophysectomie sur la souris cause une atrophie très poussée en peu de temps; le 6^e jour après l'opération, la glande sous-maxillaire pèse 23 mg. et le diamètre moyen des tubes est de 27 μ . Cette atrophie peut être corrigée par une série d'injections de propionate de testostérone à raison de 2,5 mg. par jour (LACASSAGNE et CHAMORRO, 1940).

Action gonadotrope hypophysaire.

L'action gonadotrope du sérum de jument gravide exerce une action masculinisante sur la glande sous-maxillaire et la zone X chez la souris femelle hypophysectomisée (CHAMORRO, 1943).

Cette expérience est négative sur la souris castrée, ce qui prouve que c'est bien grâce à la sécrétion d'androgènes par les ovaires (action du PMS) que la masculinisation de la glande sous-maxillaire s'effectue.

4. ACTION DE LA SURRÉNALE.

L'injection de l'acétate de désoxycorticostérone à des souris mâles castrées n'exerce aucune action sur la glande sous-maxillaire atrophiee (par la castration) ni sur le tractus génital, ni sur la zone X réapparue dans les surrénales (CHAMORRO, 1942). Ce fait n'a rien d'étonnant, et ce serait plutôt l'action d'un glucocorticoïde tel que la cortisone qu'il faudrait étudier.

La désoxycorticostérone ne montre aucun caractère androgène. Cependant la régression des tubes séreux dans la glande sous-maxillaire des souris castrées et surrénalectomisées est beaucoup plus accentuée que celle des témoins seulement castrés (J. RAYNAUD, 1947). Mais cette atrophie n'est jamais si forte que chez les hypophysectomisées. L'injection d'acétate de désoxycorticostérone ne modifie nullement la glande sous-maxillaire atrophiée de ces animaux.

D'après HOWARD, les surrénales interviendraient sur la glande sous-maxillaire par la voie du métabolisme général.

5. ACTION DE LA THYROÏDE.

C'est seulement en 1950 que l'action de la thyroxine sur le développement de la glande sous-maxillaire de la souris a été examinée.

L'injection de thyroxine, à raison de 40 γ par jour pendant 10-15 jours, à des souris mâles et femelles castrées depuis trois mois, provoque une augmentation de poids de la sous-maxillaire ainsi que l'hypertrophie de la glande. Cette expérience a été faite par M^{me} J. RAYNAUD en 1950; en voici les résultats:

Traitement	Poids de de l'animal	Poids des sous- maxillaires	Diamètre des tubes
	g.	mg.	μ
Mâles castrés	23 25,5 19,5	58 68 41,5	35,7 38,9 34,4
Mâles castrés + thyroxine . .	23,5 25,5 22,5	115 126 111	56,3 54,6 61,1
Femelles castrées	20,5 23	70 96,5	36,6 38,8
Femelles castrées + thyroxine .	18 21 22	60 78,5 79,5	47,7 45,9 56,8

Cette hypertrophie est accompagnée d'une augmentation d'activité amylasique. Autrement dit, il y a masculinisation de la glande sous-maxillaire. Cependant les vésicules séminales sont toujours atrophiées; cela ne provient donc pas d'un effet androgène.

Nous savons d'autre part que l'injection de thyroxine provoque l'hypertrophie de la surrénale. On pourrait dès lors penser que la thyroxine agit par voie surrénalienne. Dans ce but M^{me} RAYNAUD, en 1950, injecta de la *thyroxine à des animaux à la fois castrés et surrénalectomisés*: elle constata que la stimulation des tubes a quand même lieu et que la supposition précédente ne peut être retenue.

Thyroidectomie.

La thyroidectomie cause une atrophie rapide et considérable de la sous-maxillaire (AVRY L. et GABE M., 1950).

Quatre semaines après la thyroidectomie, le poids de la sous-maxillaire tombe à 30% et le diamètre moyen des tubes n'est plus que de 35 μ chez la souris mâle (diamètre moyen des témoins égal à 50 μ).

L'injection quotidienne de 0,25 mg. de thyroxine pendant six jours à ces animaux fait réapparaître l'aspect normal de la glande.

Il est utile de remarquer que, pendant toutes ces expériences, aucune modification n'est manifeste ni dans les surrénales, ni dans le tractus génital.

Nous noterons de plus que *cette atrophie est plus rapide que chez la souris mâle castrée*. Les auteurs mentionnés concluent que l'atrophie de la sous-maxillaire après la castration chez la souris mâle est une conséquence de l'hypofonctionnement thyroïdien, car la castration entraîne une atrophie lente de la thyroïde.

Ces auteurs, d'autre part, ont effectué des injections de 0,25 mg. de thyroxine pendant 5 jours à des souris femelles et ont observé une augmentation du rapport tubuli/acini à 0,81; le diamètre moyen des tubes a passé de 35 μ à 45 μ .

Si à ces injections on associe 5 injections de 0,1 mg. de benzoate de dihydrofolliculine, l'hypertrophie n'a pas lieu. Donc il existe un effet *antagoniste entre thyroxine et hormone œstrogène*.

6. ACTIONS DIVERSES. (cholestérol; rachitisme)

A) *Action du cholestérol.*

En 1947, FEYEL-CABANES, frappé de l'effet de la testostérone sur la sous-maxillaire de la souris mâle castrée ainsi que par l'effet analogue du sérum de jument gravide, eut l'idée de vérifier l'action d'un stérol quelconque sur cette glande. En effet, il trouva que l'administration de cholestérol à raison de 500 γ par jour pendant 10 jours à des souris mâles castrées corrige l'atrophie des tubes. Cependant cette hypertrophie n'est pas aussi marquée que celle produite par une dose 5 fois moindre de propionate de testostérone; même résultat chez les souris femelles normales et castrées.

Il conclut dès lors que ce n'est pas en tant qu'androgène que la testostérone agit, mais en tant que stérol.

En 1948, M^{me} RAYNAUD reprend ces travaux et montre que 0,5 à 2 mg. de cholestérol dans l'huile d'olive, donnée à des souris mâles et femelles castrées, ne modifie nullement les glandes salivaires, tandis que les mêmes animaux traités par la testostérone montrent une hypertrophie très marquée de la glande salivaire; c'est donc bien comme androgène et non pas en tant que stérol que la testostérone agit sur la glande sous-maxillaire.

B) *Action du rachitisme expérimental.*

Le régime rachitigène pendant un mois diminue considérablement le rapport tubuli/acini, qui s'abaisse à 0,20 (témoins 0,66), ainsi que le diamètre moyen des tubes: 41 μ (témoins 51 μ). Le poids de la glande par rapport au poids du corps ne change pas; ni le tractus génital ni les surrénales ne montrent de changements, tandis que naturellement la thyroïde présente un épithélium aplati et une colloïde abondante et acidophile (ARVY et M. GABE, 1950).

7. FACTEURS PHYSIOLOGIQUES.

A. *Activités amylasique et protéasique.*

De même que la structure histologique de la glande sous-maxillaire de la souris mâle et femelle est différente, de même

leur teneur en protéase est dissemblable chez les deux sexes (JUNQUEIRA, 1948). Mais ce dernier auteur donne une valeur égale à la teneur amylasique de la glande chez le mâle et la femelle.

En 1949, l'expérience a montré à M^{mes} J. RAYNAUD et REBEYROTTE qu'une quantité égale de salive, à partir de l'amidon, libère une quantité beaucoup plus considérable de glucose chez le mâle que chez la femelle (228 g. pour le mâle et 177 g. pour la femelle). On constate que la salive des souris femelles a une action de 50 % moindre que celle des mâles.

Ces expériences ont été effectuées sur la salive prélevée sur 10 souris mâles et 9 souris femelles; un poids égal de salive a été ajouté à une solution d'amidon à 20 ‰, ensuite on fit une défécation cadmique et un dosage du glucose libéré par la méthode de réduction du ferri-cyanure de K.

Ces auteurs ont vérifié l'effet du propionate de testostérone sur 10 souris femelles recevant chacune 0,5-1 mg. par jour pendant un mois. Ces expériences ont été répétées trois fois et les résultats sont indiqués dans le tableau suivant:

Quantité en milligrammes de glucose libéré pour 100 mg. de salive.

	Mâle	Femelle	Femelle + testostérone
1 ^{re} expérience	200	118	157
2 ^e expérience	167	82	132
3 ^e expérience	181	77	145

Ces auteurs ont mesuré également l'activité amylasique de l'extrait de la glande salivaire, en broyant la même quantité de glande fraîche prélevée sur les souris mâles et femelles et sur des femelles traitées par 27 mg. de propionate de testostérone plus $\frac{1}{2}$ cm³ d'eau physiologique. On mesure l'activité amylasique par la quantité de glucose produite par la méthode mentionnée ci-dessus.

Il en résulte que les mâles et les femelles recevant l'hormone mâle donnent les mêmes réponses, mais les femelles normales donnent une réponse beaucoup plus faible.

Cette expérience a été répétée deux fois, et voici les résultats :

Quantité en milligrammes de glucose libéré pour 100 mg. de salive.

	Mâle	Femelle	Femelle + testostérone
1 ^{re} expérience	239	139	210
2 ^e expérience	263	220	268

Donc l'intensité de l'activité amylasique chez les souris mâles est liée à l'action de l'hormone testiculaire.

B. *Activité phosphatasique.*

NOBACK et MONTAGNA, en 1947, décrivent l'activité intense de la phosphatase alcaline et l'activité modérée de la phosphatase acide dans la glande acineuse chez la souris mâle. L'activité phosphatasique acide et alcaline est faible dans la glande tubuleuse.

JUNQUEIRA et RABINOVITCH et FAJER, en 1948, parlent d'« une variation sexuelle dans la répartition cytochimique et biochimique de cette enzyme ». Ces auteurs remarquent des granulations apicales des cellules de la région tubulaire qui contiendraient des phosphatases acides. Et la phosphatase alcaline existerait d'une façon diffuse.

En 1949, M^{me} J. RAYNAUD et SOULAIRAC étudient plus en détail la répartition des phosphatases dans la glande sous-maxillaire des souris des deux sexes, dans le but de vérifier si un dimorphisme sexuel existe dans la répartition d'activité phosphatasique :

a) *Phosphatase alcaline.*

On n'observe aucun dimorphisme dans la répartition de cette enzyme ; elle est présente partout dans la glande mâle et femelle et se trouve surtout dans les noyaux.

b) *Phosphatase acide.*

On trouve une activité légèrement plus forte dans la glande tubuleuse du mâle (au niveau de la partie apicale des cellules). Mais cependant on ne peut pas parler d'un dimorphisme de l'activité phosphatasique.

II. DIMORPHISME SEXUEL CHEZ LE RAT

Dans ce chapitre, il faut mentionner le nom de HAMMETT qui, en 1923, trouva que, chez les rats mâles de 150 jours, la glande sous-maxillaire est plus lourde que chez les femelles de même âge. Cet auteur a remarqué aussi que cette différence n'est pas encore sensible chez les rats de 100 jours. Malheureusement, il n'a pas eu l'idée d'étudier l'histologie de cette glande.

En 1940 LACASSAGNE a étudié la glande sous-maxillaire du rat; il trouve un dimorphisme sexuel beaucoup moins marqué que chez la souris, le diamètre moyen des tubes chez le rat mâle est égal à 40 μ et chez la femelle à 39 μ ; en injectant deux fois par semaine de la testostérone (12,5 mg.) à des femelles, le diamètre des tubes augmente à 51-53. L'existence du dimorphisme sexuel chez le rat a été confirmée par TAILLARD et VEYRAT (1947).

1. RÉSULTATS NÉGATIFS.

Cependant, GABE, en 1950, prétend qu'il n'y a *aucun dimorphisme sexuel dans la glande sous-maxillaire du rat*. De plus, cet auteur nie l'influence des androgènes sur le développement de la partie tubuleuse de cette glande chez le rat, en se basant sur l'expérience suivante: l'injection de 0,001 g. de catéchine (Vit. P) pendant 15 jours à des rats albinos cause une atrophie marquée des tubes séreux de la sous-maxillaire, tandis qu'aucun changement n'a été observé dans le tractus génital.

2. INFLUENCE DE LA THYRÔÏDE.

HAMMETT, en 1923, trouve que les *rats* thyroïdectomisés présentent des glandes salivaires atrophiques dans les deux sexes; malheureusement cet auteur se réfère uniquement au poids de la glande et non à l'aspect histologique.

LEBLOND et GRAD, en 1948, ont étudié la glande sous-maxillaire chez le rat thyroïdectomisé et l'influence de l'hormone thyroïdienne.

Quatre mois après la thyroïdectomie, on remarque l'atrophie

des tubes séreux et la diminution de poids de la glande; le fait est plus accentué chez les femelles que chez les mâles.

L'administration de 15 μ de dl Na thyroxine pendant 15 jours par injection sous-cutanée et quotidienne corrige cette atrophie.

Une année plus tard, ces deux auteurs étudient l'effet simultané des hormones androgènes et thyroïdiennes sur la partie tubuleuse de la sous-maxillaire de ces animaux:

- I. Six groupes de rats ont jeûné et ont été sacrifiés à des intervalles de 2 – 8 – 30 – 120 heures, après le dernier repas. Ceux qui avaient jeûné 120 heures présentaient une diminution sensible des diamètres des tubes et de la granulation.
- II. Seize mâles et 9 femelles furent thyroïdectomisés; un certain nombre reçurent deux injections par jour de 7,5 de dl Na thyroxine pendant 2 semaines. Voici le résultat:

Diamètre	Témoins	— th.	— th. + thyroxine
Tubes chez les femelles (μ) . .	42,3	33,5	37,7
» » » mâles (μ) . . .	45,8	38,7	43,9

- III. Quatre groupes de rats mâles furent castrés et thyroïdectomisés:

un groupe *a*) a reçu des injections de testostérone pendant 47 jours;

un groupe *b*) a reçu des injections de thyroxine pendant 47 jours;

un groupe *c*) a reçu des injections de testostérone plus thyroxine pendant 47 jours.

Voici le poids de la glande des trois groupes comparés aux témoins:

	Témoins	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
Poids de la sous-maxillaire en mg.	350	366	436	536

Donc, d'après ces auteurs, la testostérone seule *a)* n'a que peu d'effet sur la glande sous-maxillaire du rat. La thyroxine seule *b)* exerce une action sensible surtout sur le nombre des cellules. Mais le traitement combiné *c)* des deux hormones rétablit le nombre des cellules aussi bien que la grandeur des tubes, les granulations et le poids de la sous-maxillaire.

GABE, en 1950, a vérifié l'action de la *thyroxine sur la glande sous-maxillaire du rat hypophysectomisé*. Chez le rat hypophysectomisé depuis un mois, la glande sous-maxillaire perd 50% de son poids. Cette atrophie porte surtout sur la partie tubuleuse de cette glande. Le rapport tubuli/acini tombe à 0,15 et le diamètre des tubes à 18-25 μ .

A la suite de l'injection de 0,5 mg. de thyroxine à ces animaux, pendant 10 jours, la glande sous-maxillaire retrouve son aspect et son poids normaux (rapport tubuli/acini = 0,60 et diamètre des tubes = 46 μ).

Il est utile de signaler qu'après ce traitement aucun changement n'a été noté dans le tractus génital ni dans les surrénales.

3. ACTION DE L'UFE (Urine de femme enceinte).

TAILLARD et VEYRAT, en 1947, ont étudié l'effet masculinisant de l'UFE sur la glande sous-maxillaire des rats femelles.

Ces auteurs citent trois types de tubes: A, B, C.

Animaux	Diamètre des tubes	Formule tubulaire		
		A	B	C
Femelle normale	31,8 μ	63%	36%	1%
Mâle normal	39,4	6%	15%	79%
Femelle + UFE	41	7%	13%	80%
Mâle + UFE	35,5	9%	61%	30%
Femelle — 2 surr. + UFE .	35	20%	47%	33%

A = type femelle.

B = type intermédiaire.

C = type mâle.

Il semble que les auteurs aient parfois confondu les canaux excréteurs avec des tubes de type A.

La glande sous-maxillaire, sous l'action de l'UFE, montre donc une modification dans le sens mâle, soit sur les femelles normales, soit sur les surrénalectomisées. Les auteurs n'ont cependant pas de données relatives à des témoins simplement surrénalectomisés. Cette question a été reprise par M^{lle} Ponse.

4. ACTION DES ANTITHYROÏDIENS.

ARVY, DEBRAY et GABE, en 1950, administrent 0,01 g. de *thiourée* par jour (par une sonde œsophagienne); après 15-95 jours, ils remarquent une diminution de poids de la sous-maxillaire chez les rats des deux sexes. Cette atrophie porte surtout sur la glande tubuleuse; cependant aucun hypofonctionnement génital n'a été aperçu. Aussi ces auteurs n'attribuent aux androgènes aucune action sur la glande sous-maxillaire du rat mais rattachent le développement de cette glande uniquement à l'influence thyroïdienne.

5. ACTION DU RACHITISME EXPÉRIMENTAL.

ARVY et GABE, en 1950, trouvent que le régime rachitigène atrophie la partie tubuleuse de la sous-maxillaire; ce régime a été imposé à 12 rats pendant 100 jours. L'atrophie peut être corrigée grâce à un traitement par 300.000 UI de *vit. D* et par la *thyroxine*.

Ces auteurs mentionnent que les glandes génitales des animaux rachitiques ne montrent aucune modification; par conséquent, une fois de plus, ils affirment qu'il n'y a aucun dimorphisme sexuel ni aucun effet des androgènes sur la glande salivaire du rat.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHE SUR LA GLANDE SALIVAIRE DU RAT

I. DIMORPHISME SEXUEL DE LA GLANDE SALIVAIRE

Comme nous l'avons vu, en ce qui concerne le dimorphisme sexuel de la glande salivaire chez le rat, les auteurs ne sont pas d'accord. LACASSAGNE trouve que, chez le rat mâle, les tubes

séreux de la glande sous-maxillaire sont plus développés que chez les femelles, alors que GABE et ARVY s'opposant à cette idée ne notent aucune différence histologique dans la glande salivaire des deux sexes.

Pour vérifier ce qu'il en est, j'ai autopsié à plusieurs reprises trois groupes de rats mâles et femelles. La plupart de ces animaux étaient des frères et sœurs de la même portée, élevés dans les mêmes conditions, nourris avec une même nourriture; j'ai autopsié à des intervalles différents un nombre égal de mâles et de femelles. Toutes les glandes sous-maxillaires et rétrolinguales ont été prélevées de la même façon et fixées au liquide de Bouin. Voici ce qu'on remarque dans l'étude de la glande sous-maxillaire: on peut en général classer ces animaux en deux catégories, les uns âgés de 4 à 7 mois, et les autres de plus de 7 mois.

1. RATS DE 4 A 7 MOIS.

Pour la première catégorie, le rat mâle 39 et la femelle 1020, tous deux autopsiés à l'âge de 6 mois, seront comparés à titre d'exemple. Chez le *mâle* 39, le poids de l'ensemble de la sous-maxillaire et de la rétrolinguale pour 100 g. de poids du corps est de 160 mg.; la sous-maxillaire présente des tubes séreux assez développés, d'une hauteur cellulaire moyenne de $20\ \mu$; le diamètre moyen des tubuli est de $45\ \mu$ et, dans la plupart de ces tubes, on remarque la présence de quelques granules de sécrétion surtout dans les parties apicales des cellules. Les noyaux se trouvent à l'extrémité basale de ces dernières. Les tubes séreux sont nombreux et séparés les uns des autres par des acini muqueux assez volumineux. Le rapport des tubuli aux acini muqueux est égal à 0,18. Ce rapport a été déterminé par le dénombrement des tubes séreux et des acini muqueux dans une surface correspondant à 1000-1500 acini. Quant aux canaux excréteurs, ils sont étroits avec des lumières remplies de sécrétion et présentent par endroits des granulations.

Chez la *femelle* 1020, le poids de l'ensemble des sous-maxillaires et rétrolinguales est de 126 mg. pour 100 g. de poids du corps. Les tubes séreux sont sensiblement moins volumineux que ceux de l'animal précédent. Présentant un diamètre moyen de $36\ \mu$ et une hauteur cellulaire moyenne de $14\ \mu$, ces acini sont munis de rares

granulations dans les régions périphériques de la glande. Les tubuli sont composés d'un nombre considérable de segments intermédiaires dont les noyaux occupent le centre ou le tiers basal des cellules. Le rapport des tubuli aux acini est de 0,17 et sa différence avec celui du mâle 39 n'est perceptible qu'à la mensuration. Les canaux excréteurs ressemblent à ceux du mâle 39.

Comparaison des valeurs numériques de la glande salivaire des femelles et mâles de 4 à 7 mois dans deux individus choisis comme exemples.

Rat	Milligrammes pour 100 g. du poids du corps	Diamètre moyen des tubuli en μ	Hauteur moyenne des cellules séreuses en μ	Tubuli/acini
Mâle 39 (6 mois) .	160	45	20	0,18
Femelle 1020 (6 mois)	126	36	14	0,17

2. RATS DE PLUS DE 7 MOIS.

Pour la deuxième catégorie, des animaux plus âgés, le mâle 1014 et la femelle 59, tous les deux autopsiés à l'âge de 14 mois, sont comparés.

Chez le *mâle* 1014, les glandes sous-maxillaires et rétrolinguales pèsent 130 mg. pour 100 g. de poids du corps. La sous-maxillaire présente des tubes séreux très gros, dont la hauteur cellulaire moyenne est de 21 μ ; le diamètre moyen des tubuli est égal à 42,7 μ . Les cellules séreuses sont très granulées avec des noyaux en croissant, repoussés vers la paroi basale. Les tubes sont très nombreux, se touchant les uns les autres, et leur rapport aux acini est de 0,46. Les canaux excréteurs sont fortement granulés et par endroits pleins de sécrétion.

Chez la *femelle* 59, le poids des sous-maxillaires et des rétrolinguales est de 146 mg. pour 100 g. de poids du corps. Les tubes séreux sont moins nombreux et moins volumineux que chez le mâle, présentant un rapport tubuli/acini de 0,20 et un diamètre moyen des tubuli de 33,6. De plus, on remarque la présence de nombreux segments intermédiaires (fig. 2 D), ce qui est très rare chez le mâle de même âge. La cytologie des cellules séreuses est assez

semblable à celle du mâle 1014, cependant les granules sont moins dispersés que chez celui-ci et sont disposés en paquet.

Comparaison des valeurs numériques de la glande sous-maxillaire des mâles et femelles de plus de 7 mois choisis comme exemple.

	Milligrammes pour 100 g. de poids du corps	Diamètre moyen des tubuli (μ)	Hauteur cellulaire moyenne (μ)	Rapport Tubuli/acini
♂ 1014 (14 mois) .	130	42,7	21	0,46
♀ 59 (14 mois) . .	146	33,6	16	0,20

TABLEAU I.

Valeurs numériques de la glande salivaire de tous les animaux sacrifiés pour cette étude.

Rat ♂	Poids % g. du corps	Haut. cellu- laire μ	Diam. des tubuli μ	Tubuli acini	Age mois	Rat ♀	Poids % g. du corps mg.	Haut. cellu- laire μ	Diam. des tubuli μ	Tubuli acini	Age mois
102	137	14,5	37,3	0,21	3	61	173	13	31	0,11	3
101	125	18	37,4	0,30	3	67	150	13	27,4	0,10	3
106	120	20	40	0,30	4	63	173	13	29	0,10	4
25	143	20	39	0,27	3 1/2	1016	122	16	35	0,13	3
39	160	20	45	0,18	6	1020	124	14	36	0,17	6
378	161	18	39	0,30	6 1/2	1019	117	15	35,8	0,13	6
1010	115	21	41	0,50	14	1021	115	13	30	0,14	7
1011	132	23	50	0,50	14	57	160	13	28	0,15	14
1012	120	20	45	0,51	14	60	134	13	33	0,18	14
1013	128	21,5	45	0,50	14	64	175	13	33,8	0,22	14
1014	130	21	42,7	0,46	14	59	146	16	33,6	0,20	14
						1022	131	12	29	0,10	?

En considérant l'ensemble des résultats obtenus sur ces individus, on peut conclure que le dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire chez le rat est un fait certain. Mais cet hétéromorphisme chez le mâle et la femelle ne semble pas être d'ordre pondéral. Car le poids de la glande salivaire est très variable pour des sujets de même âge et de même poids. En effet, les rats mâles 1010, 1011, 1012 et 1013, qui sont des frères de la même portée et ont tous été autopsiés à l'âge de 14 mois, présentent des poids très différents en ce qui concerne l'ensemble de la sous-maxillaire et de la rétrolinguale;

il en est de même des femelles 59, 60 et 64, sœurs et âgées de 14 mois.

*Poids comparatif de la glande salivaire
des rats d'une même portée.*

Rats ♂	Poids	Milligram. % g. du corps	Rats ♀	Poids	Milligram. % g. du corps
1010	570	660	59	310	453
1011	545	720	60	300	403
1012	520	625	64	280	245
1013	573	740			

Par contre, l'image histologique de ces glandes est très semblable pour les individus de même sexe.

Le dimorphisme sexuel de la glande salivaire est perceptible avant tout par la prédominance de la partie tubuleuse chez le mâle et la différence des diamètres des tubuli (fig. 1 A et B).

*Moyennes globales des dimensions des tubes et des cellules
chez le rat mâle et femelle.*

	Diamètre moyen des tubuli en μ	Hauteur moyenne des cellules séreuses en μ	Tubuli/acini
Mâles	41,9	19	0,33
Femelles . . .	32,7	13,5	0,16

De plus, on remarque la présence d'un nombre assez fréquent de segments intermédiaires¹ chez les femelles de 14 mois, tandis qu'ils sont rares chez les mâles du même âge. Ce fait prouve que la différenciation de la sous-maxillaire chez les femelles est très lente (fig. 2 D).

Je reviendrai plus longuement sur ce point dans le chapitre consacré à l'étude du développement de la glande sous-maxillaire chez le rat.

¹ Nous appelons segments intermédiaires des tubes présentant quelques cellules non vacuolisées, cylindriques avec des noyaux arrondis, turgescents et centraux, tandis que les autres cellules sont glandulaires normales.

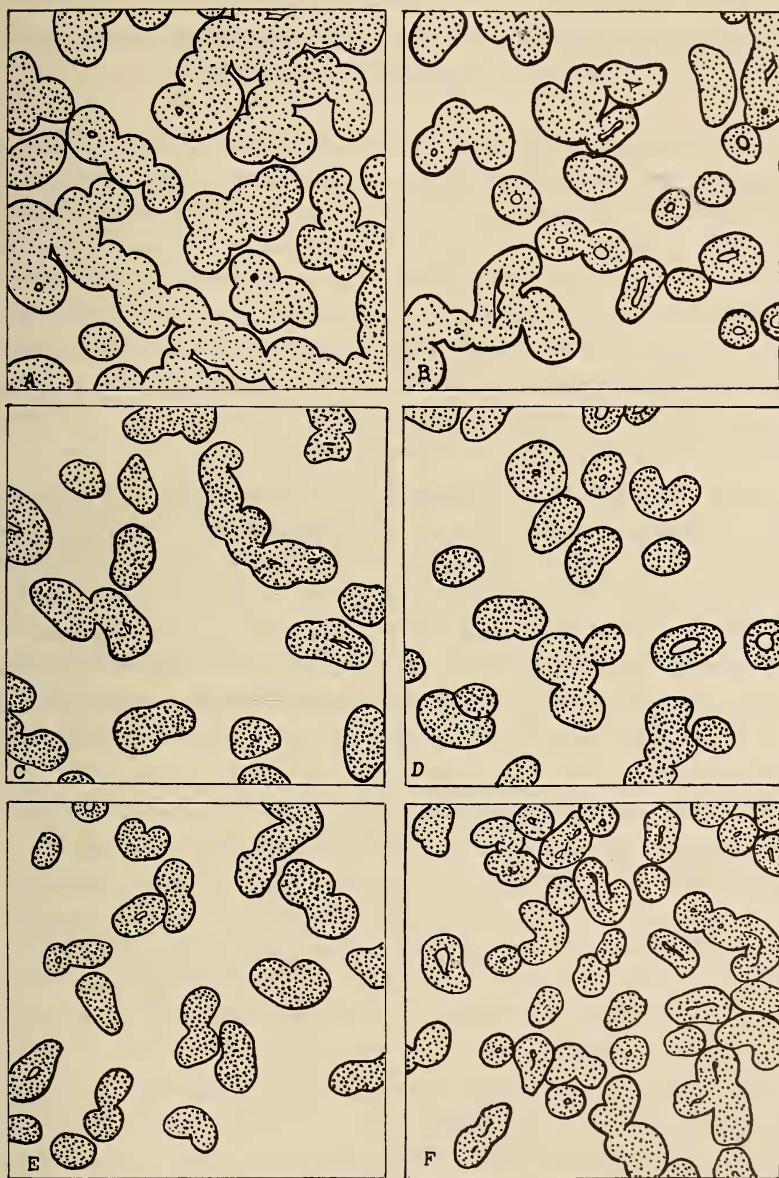


FIG. 1

Répartition de la glande tubuleuse dans la glande sous-maxillaire chez le rat.

- A. Rat mâle adulte n° 1010, témoin normal.
- B. Rat femelle adulte n° 60, témoin normal.
- C. Rat mâle castré n° 5.
- D. Rat femelle castrée n° 204.
- E. Rat mâle n° 104, nourri partiellement par le soja.
- F. Rat mâle n° 1024 d, à l'inanition depuis 18 jours.

II. ÉTABLISSEMENT DU DIMORPHISME SEXUEL DE LA GLANDE SALIVAIRE

Il est intéressant de préciser le moment où se fait la différenciation de la glande sous-maxillaire dans le sens mâle ou femelle, au cours du développement. Dans ce but, j'ai élevé deux groupes de rats, composés de 10 mâles et de 10 femelles, dans les mêmes conditions de température et de nourriture. J'ai autopsié les animaux les 21^e, 30^e, 45^e, 51^e, 56^e, 68^e jours et ainsi de suite jusqu'au 130^e jour et, chaque fois, un mâle et une femelle de même âge. Toutes les glandes salivaires ont été prélevées de la même manière, fixées dans le liquide de Bouin et colorées à l'azocarmin Mallory. Voici les résultats observés.

21 à 30 jours. Chez le mâle 18 et la femelle 19, tous les deux âgés de 21 jours, on remarque que les glandes sous-maxillaires sont tout à fait identiques; elles sont composées partout de culs-de-sac muqueux; parmi eux plusieurs canaux, en arborisation et en voie de ramification, présentant des cellules cylindriques avec très peu de protoplasme et des noyaux ronds au centre, sont collés l'un contre l'autre avec de petites lumières sans sécrétion. Le mâle 17 et la femelle 29, âgés de 30 jours, sont à peu de choses près semblables aux précédents.

45 jours. Chez le mâle 26 et la femelle 27, âgés de 45 jours, les glandes sous-maxillaires sont histologiquement semblables. Le segment sécréteur est plus volumineux que celui des précédents, avec des cellules cubiques présentant quelquefois des striations protoplasmiques vers le pôle basal. Les cellules sont encore réduites, mesurant 11 à 12 μ , renferment des noyaux ronds, centraux et se touchant. Ce segment est formé uniquement de tubes avec des lumières très larges et vides.

51-56 jours. La femelle 21, âgée de 56 jours, présente encore une glande salivaire semblable à celle de la femelle 27, tandis que son partenaire, le mâle 20, âgé de 51 jours, offre une différence remarquable dans la structure des cellules du segment sécréteur; cependant, la hauteur cellulaire, le diamètre des tubes et le rapport des tubuli aux acini muqueux restent les mêmes dans les deux sexes. La différence cytologique des tubes séreux consiste dans l'apparition

de granules de sécrétion en quantité considérable, ainsi qu'en une sécrétion limpide et peu colorable dans les lumières des tubes. Les striations basales sont encore présentes et les noyaux occupent toujours le centre des cellules.

56-65 jours. Chez le mâle 53, âgé de 56 jours, la glande tubuleuse devient plus volumineuse et plus fréquente. Le diamètre des tubuli est égal à $28\ \mu$ et le rapport tubuli/acini à 0,15. La cytologie des cellules est semblable à celle du mâle 20. La femelle 25, autopsiée à l'âge de 65 jours, possède des sous-maxillaires plus développées que les femelles précédentes. La partie tubuleuse a le même volume et le rapport aux acini muqueux est le même, mais on remarque l'apparition de granules dans les cellules et de la sécrétion dans les lumières. Les striations basales sont très fréquentes et les noyaux ont la même disposition que les précédents.

68 jours. Le rat mâle 37, autopsié à l'âge de 68 jours, présente de véritables tubes séreux pleins de granulations fortement colorées; les striations basales ont presque disparu et les noyaux commencent à émigrer, gagnant le tiers périphérique basal des cellules. Les cellules, en augmentant de volume, deviennent cubocylindriques. Les lumières des canaux excréteurs sont assez larges et remplies de sécrétion colorée en bleu pâle. Le diamètre moyen des tubes est de $30\ \mu$, et le rapport tubuli/acini est égal à 0,16, donc nettement supérieur à celui de la partenaire de même âge; toutefois il n'est pas encore équivalent à celui des mâles adultes.

77-84 jours. La femelle 67, âgée de 77 jours, présente des sous-maxillaires semblables à celles de la femelle 25; cependant la hauteur cellulaire et le diamètre moyen des tubuli sont légèrement plus élevés. Le diamètre des tubuli est encore plus large chez la femelle 61, âgée de 84 jours. Cette dernière présente, en outre, plusieurs segments intermédiaires et quelques tubes séreux proprement dits, mais peu granulés. Le mâle 56, âgé de 80 jours, montre quelques acini séreux bien développés avec des noyaux tout à fait à la périphérie et en croissant. Les cellules sont cubocylindriques et bourrées de granules de sécrétion mais il y a encore de nombreux segments intermédiaires et le rapport tubuli/acini est égal à 0,17.

Plus de 94 jours. Chez les mâles 42, 46, 58 respectivement âgés de 94, 110 et 128 jours, les tubuli augmentent de plus en plus de

volume et les rapports tubuli/acini s'élèvent progressivement. Le nombre des segments intermédiaires diminue. Les noyaux émigrent de plus en plus vers la périphérie, prenant une forme de croissant. Les femelles 63 et 57, âgées de 112 et 125 jours, ont des sous-maxillaires plus développées que la femelle précédente. Le nombre des acini augmente mais il est sensiblement inférieur à celui des partenaires mâles. Les segments intermédiaires sont très nombreux et environ trois fois plus fréquents que chez les mâles. Les granules de sécrétion sont en paquet et rares (fig. 2, C et D).

TABLEAU II.

*Etude histométrique de la glande salivaire chez le rat
en fonction de l'âge et du sexe.*

N° ♀	Age jour	Poids g.	Gl. ss-mx			N° ♂	Age jour	Poids	Gl. ss-mx		
			H μ	D μ	T/a				H μ	D μ	T/a
19	21	29	10	22	0,08	18	21	30	11	22,5	0,09
29	30	40	11	24	0,08	17	30	35	11,7	24	0,08
27	45	48	11,8	25	0,09	26	45	50	12,5	26	0,11
21	56	70	11	25	0,10	20	51	60	11	25	0,08
23	58	68	12	26	0,11	53	56	65	13	28	0,15
25	65	75	11	25	0,10	37	68	130	14,5	30	0,16
67	77	125	13	27,4	0,10	56	80	200	13,5	29,7	0,17
61	84	150	13	31	0,11	42	94	208	17	35	0,25
63	112	145	13	29	0,10	46	110	250	17	34	0,25
57	125	160	13	28	0,15	58	128	215	18,5	39	0,27

De ces résultats l'on peut conclure que la différenciation cyto-
logique de la glande sous-maxillaire commence environ le 50^e jour
par l'apparition des granules chez le mâle. La croissance des cellules
séreuses et l'envahissement des tubes séreux débutent le 56^e jour
chez le mâle; la différenciation des tubuli et la migration des noyaux
se produisent, selon mes observations, à partir du 80^e jour. Chez
la femelle, l'apparition des granules se fait le 65^e jour, la croissance
de la glande tubuleuse commence à partir du 75^e au 80^e jour. La
différenciation des culs-de-sac terminaux est beaucoup plus tardive:
elle commence du 112^e au 125^e jour. Cette différenciation se fait
beaucoup plus lentement chez la femelle que chez le mâle, de sorte
que les femelles 59, 61 et 64, à l'âge de 14 mois, présentent encore de
nombreux segments intermédiaires tandis que chez les mâles 37, 41

et 43, âgés de 230, 245 et 260 jours, les segments intermédiaires sont rares.

III. ACTION DE LA CASTRATION

(rats mâles et femelles)

Dans le but de vérifier le rôle des gonades dans la différenciation des glandes sous-maxillaires du rat, une série de rats *mâles*, âgés de 30 à 45 jours, ont subi l'opération de la castration. L'autopsie a été effectuée du 3^e au 15^e mois après l'opération. Voici ce qu'on remarque à l'étude histologique de la glande salivaire. Chez le mâle 6 *b*, autopsié 107 jours après l'opération, la glande salivaire présente l'aspect trouvé dans un adulte de son âge: le diamètre des tubuli est égal à 41 μ et le rapport des tubuli aux acini est égal à 0,18. Toutefois on remarque que les tubes séreux sont moins granulés. Le mâle 4 *b*, autopsié 5 mois après l'opération, possède également des glandes sous-maxillaires du type mâle; le diamètre moyen des tubuli est de 39 μ et le rapport des tubuli aux acini 0,19. On aperçoit également la présence de quelques vacuoles autour des parois externes des tubes séreux, comprimant les cellules de ces derniers.

Chez le mâle n° 9, autopsié 9 mois après l'opération, l'aspect de la glande sous-maxillaire est semblable au précédent; pourtant le rapport des tubuli aux acini, étant égal à 0,22, est inférieur à celui du mâle normal de même âge. Mais l'activité de la glande semble être la même. Les cellules séreuses sont normalement granulées avec des lumières pleines de sécrétion. Les canaux sont de gros diamètre, remplis d'une sécrétion compacte et homogène. Le mâle 4, autopsié 10 mois après l'opération, présente également une glande active, mais le rapport des tubuli aux acini étant égal à 0,15 est toujours plus bas que chez le mâle entier de son âge. Chez le mâle 6, castré depuis 11 mois, le diamètre des tubuli est sensiblement inférieur à celui des mâles entiers, les cellules séreuses sont moins granulées que celles du précédent et la sécrétion à l'intérieur des canaux excréteurs est moins dense et vacuolisée. Dans la plupart des acini séreux, les granules sont en voie de résorption.

Chez le mâle 5, autopsié 12 mois après la castration, la glande sous-maxillaire présente un aspect semblable à celui du précédent. On remarque une fois de plus la présence de vacuoles à l'extérieur

des acini, causant le rétrécissement de cellules de ces derniers (fig. 1 C). Enfin chez le mâle 2, sacrifié plus de 14 mois après la castration, le rapport des tubuli aux acini baisse de plus en plus, allant jusqu'à 0,13. Cette diminution de nombre des acini séreux est accompagnée par la réduction du diamètre des tubuli présentant un diamètre moyen de 26 μ . La diminution de nombre des acini se fait par une dégénérescence progressive au niveau des culs-de-sac séreux terminaux.

Voici ce qu'on observe en étudiant la série des *femelles* castrées qui ont été opérées à l'âge d'environ un an. L'aspect histologique de leur glande sous-maxillaire ne montre pas de différence par rapport à celui des femelles entières.

TABLEAU III.

Valeurs numériques de la glande sous-maxillaire de rats mâles et femelles castrés comparées aux témoins normaux.

δ	Gl. Salivaire				μ	Gl. Salivaire				δ	Gl. Salivaire				η	Gl. Salivaire			
	H. μ	D μ	T/a			H. μ	D μ	T/a			H. μ	D μ	T/a			H. μ	D μ	T/a	
2	15,6	26	0,13		1016	16,5	37	0,24		1010	21	41	0,50		59	16	33,6	0,20	
4	14	38	0,15		201	13	36	0,14		106	20	39,8	0,30		60	13	33	0,18	
5	14	34	0,23		202	14	33	0,14		107	20	47	0,38		64	13	33,8	0,22	
6	15	35	0,20		203	13	34	0,16		109	20	45	0,31		26	15	36	0,18	
4 b	17	39	0,19		204	12	30	0,15		39	20	45	0,18		1020	14	36	0,17	
6 b	17	41	0,18		205	13	37	0,17		58	18	39	0,27		1019	15	35	0,13	
9	13	38	0,22							41	20	42	0,26						
Moyen- nes	15	36	0,19			13,5	34,5	0,16			19	42,6	0,31			14	34,5	0,18	

D'après ces expériences, on peut conclure que, chez le mâle, l'absence des gonades n'empêche pas la différenciation des glandes salivaires. Toutefois cette différenciation ne suit pas un développement aussi rapide que chez les mâles entiers. Les animaux, castrés depuis une année et plus, présentent une différence sensible de la glande salivaire quant au nombre et au diamètre des acini séreux; cependant ces valeurs restent supérieures à celles des femelles normales.

En ce qui concerne la glande salivaire des femelles castrées, je n'ai pas observé de différence appréciable avec celle des femelles normales (fig. 1 D).

On peut donc dire que les hormones mâles et femelles n'interviennent pas dans la différenciation des tubes séreux, mais que seule l'hormone mâle accélère leur développement.

Bien entendu, dans ces expériences, tous les caractères sexuels secondaires et les récepteurs sexuels des rats opérés avaient obéi à la castration. On peut cependant se demander si les stéroïdes surrénaliens ne peuvent pas jouer un rôle protecteur chez les castrats.

IV. ACTION DE L'HYPOPHYSECTOMIE

Nous avons vu que GABE (1951) avait observé une réduction de 50% du volume et du poids de la glande salivaire à la suite de l'hypophysectomie. Cet auteur interprète cette atrophie comme due à un manque d'hormone thyroïdienne.

J'ai repris cette question en étudiant la glande salivaire d'une dizaine de rats femelles hypophysectomisés, opérés par M^{lle} PONSE (1952), laquelle a bien voulu me les confier.

Je prends comme exemple le cas de la femelle 1049, âgée de 122 jours et opérée 47 jours avant l'autopsie. L'aspect de la glande salivaire est celui d'une glande infantile et non différenciée; on est frappé par l'atrophie intense du segment sécréteur, offrant des tubes de petit diamètre dont les cellules sont réduites aux noyaux avec des lumières larges et sans sécrétion. A noter qu'aucune striation ni granulation n'est visible dans les cellules.

La hauteur cellulaire est égale à $8\ \mu$ (au lieu de $13\ \mu$ chez le témoin de même âge) et le diamètre moyen des tubes est de $20\ \mu$ (au lieu de $29\ \mu$ chez le témoin entier). Les acini muqueux sont également de petites dimensions. En conclusion; l'hypophysectomie cause une régression étonnante du segment séreux de la sous-maxillaire chez le rat. Cette atrophie est beaucoup plus intense que celle provoquée par la thyroïdectomie (LEBLOND et GRAD, 1948). On pourrait donc se demander si un autre système endocrinien, tel que le cortex surrénalien, en synergie avec la thyroïde, ne jouerait pas un rôle actif dans la différenciation de la glande sous-maxillaire chez le rat.

V. ACTION DE LA SURRÉNALECTOMIE

D'après les travaux de J. RAYNAUD, la surrénalectomie chez la souris mâle castrée provoque une régression des tubes séreux de la glande sous-maxillaire plus forte que chez les témoins seulement castrés. Cependant cet auteur n'a pas trouvé de changement considérable dans la glande sous-maxillaire de ces individus après l'administration de désoxycorticostérone. D'autre part, CHAMORRO, travaillant toujours sur la souris, arrive à la même conclusion pour l'action de la désoxycorticostérone. Pour HOWARD, l'intervention de la surrénale sur le développement de la sous-maxillaire se fait par la voie du métabolisme. Mais aucune étude permettant de vérifier la participation des surrénales dans le dimorphisme sexuel de la glande salivaire chez le rat n'a encore été effectuée.

C'est en étudiant les coupes des glandes salivaires d'animaux opérés par M^{lle} K. Ponse, que j'ai trouvé une réduction sensible des tubes séreux chez les surrénalectomisés par rapport aux normaux. Ainsi la femelle 1078, surrénalectomisée depuis 4 mois, présente une glande salivaire dont les tubuli sont beaucoup moins développés que chez une femelle normale de même âge. Le diamètre moyen de ses tubes est égal à $27\ \mu$ et le rapport des tubuli aux acini à 0,10, tandis que son témoin, la femelle 1016, de même âge et du même élevage, présente un diamètre moyen des tubes de $35\ \mu$ et un rapport des tubuli aux acini de 0,13.

Il est intéressant de mentionner le cas de la femelle 1077, sœur de la même portée que la femelle 1078, surrénalectomisée et autopsiée en même temps que cette dernière. Cet individu possède une grosse surrénale accessoire échappée à l'opération. La glande salivaire de cette femelle présente un aspect actif, avec des tubes séreux bien développés. Le diamètre des tubes est de $40\ \mu$ et le rapport des tubuli aux acini est égal à 0,14. La présence d'une surrénale accessoire avait donc empêché l'arrêt de développement de la glande salivaire. L'observation de ces sujets montre que la surrénale prend une part active dans le développement de la glande sous-maxillaire chez le rat. Cependant mes observations n'étant pas assez poussées, j'estime que ce sujet mériterait d'être étudié de plus près.

TROISIÈME PARTIE

ACTION DU SOJA

I. EFFET D'UN ALIMENT GOITRIGÈNE, LE SOJA,
SUR LA SOUS-MAXILLAIRE DU RAT

D'après les travaux de LEBLOND et GRAD (1948), la répartition des tubuli séreux dans la glande sous-maxillaire du rat est sous l'influence de deux hormones qui agissent simultanément: l'hormone thyroïdienne et l'hormone mâle. J'ai vérifié l'effet de l'hypofonctionnement de la thyroïde sur la glande sous-maxillaire du rat, en utilisant un procédé indirect: l'emploi d'un aliment goitrigène (tourteau de soja), capable de produire une hypertrophie de la thyroïde (goitre), mais avec hypofonction de la glande, comme cela résulte des recherches de MC. CARRISON (1934); SCHARLESS, PEARSON et PRATO (1939).

Dans ce but, quatre séries d'expériences ont été effectuées.

Les deux premières séries portent sur deux groupes de rats mâles soumis à un régime de soja pur; le premier à la température ambiante de 22° et le deuxième à une température de 10°. Parallèlement à ces deux groupes, deux autres groupes de rats mâles ont été soumis aux mêmes conditions de milieu et de température, mais nourris avec la nourriture normale, pour servir de témoins. Ces animaux étaient tous adultes et pesaient environ 250 à 300 g. A partir du 45^e jour, un rat de chaque groupe a été autopsié toutes les semaines.

Voici ce qu'on observe à l'étude histologique chez ces deux séries d'animaux.

Tous les animaux qui ont subi le régime du soja pur ont maigri de 50 à 150 g. proportionnellement à la durée du régime. Le premier groupe, ayant subi le régime de soja à la température ambiante de 22°, présente chez tous les individus un aspect à peu près semblable. Je me contente de mentionner le cas du n° 43, autopsié 60 jours après la mise au régime; le poids initial de l'animal, qui était de 260 g., est à l'autopsie de 150 g. seulement. Cet individu

présente un thymus très réduit et un tractus génital infantile dont le poids absolu est égal à 2,5 g. soit 1,65 g. pour 100 g. de poids du corps. La glande sous-maxillaire présente des tubes séreux peu nombreux, un rapport tubuli/acini de 0,20 et des tubuli d'un diamètre réduit égal à 32 μ . Les cellules séreuses sont de petites dimensions avec un protoplasme clair, homogène et rarement granulé. La plupart des cellules présentent des noyaux ronds occupant la base ou le tiers basal des cellules. Les segments intermédiaires ne sont pas rares et les canaux excréteurs ont des lumières assez larges avec peu de sécrétion.

On est frappé par l'aspect activé de la *glande thyroïde* de cet animal, par sa vascularisation abondante, l'absence de colloïde et l'hétérogénéité des vésicules. Ces dernières sont en collapsus, vidées, bourgeonnantes, présentant de grosses cellules cylindriques d'une hauteur moyenne de 14 μ et sans granulations ni gouttelettes colloïdes intra-cellulaires. Des microvésicules sont en voie de formation dans les parois plissées des vésicules centrales. Quelques vésicules périphériques présentent encore des cavités réduites contenant un peu de colloïde résiduelle pleine de vacuoles et des boules structurées. Quant aux témoins de cette série, ils possèdent tous des glandes salivaires de type mâle adulte et des thyroïdes normales (voir fig. 2, A et B).

Le deuxième groupe, nourri au soja pur à la température ambiante de 10°, présente un aspect typiquement femelle de la glande salivaire, en harmonie avec la réaction des thyroïdes. Je mentionne ici le cas du mâle 50, choisi comme exemple, qui a subi ce régime durant 34 jours. Cet individu avait maigri de 35 g. pour un poids initial de 215 g. A l'autopsie, le thymus était minuscule et le tractus génital légèrement réduit de dimensions. La glande salivaire présente un aspect typiquement femelle, dans lequel la réduction des tubes séreux est frappante: rapport des tubuli aux acini égal à 0,18, diamètre moyen des tubuli égal à 31 μ . Les lumières des canaux excréteurs sont larges et vides de sécrétion.

La glande thyroïde de cet individu est très intéressante: les cellules sont très hautes, turgescentes et ne laissant entre elles que des cavités minuscules remplies de colloïde fluide et absolument sans vacuole. La glande est très hétérogène, plusieurs microvésicules sont en voie de formation aux dépens du tissu interstitiel assez abondant. On remarque dans ce dernier quelques figures de

cinèses; la colloïde est présente sous deux formes: claire occupant quelques microvésicules et foncée remplissant toutes les autres cavités.

Les témoins de ce groupe sont des mâles adultes normaux, ne présentant aucune particularité; cependant les cellules épithéliales des glandes thyroïdes sont très granuleuses avec de nombreuses gouttelettes colloïdes intra-cellulaires et la colloïde est pleine de boules azanophiles structurées¹.

Le tableau suivant montre les valeurs numériques des glandes salivaires et des thyroïdes de tous les animaux de ces quatre groupes.

TABLEAU IV.

♂ N°	Traite- ment	Poids Salivaire						Thyroïde		
Soja à 22°		Tot. g.	Poids abs. mg.	Poids % mg.	Haut. cell. μ	D tub. μ	T/a	Poids abs. mg.	Poids % mg.	Haut. cell. μ
35	47	195	385	191	12	25,5	0,19	27	13	13
43	60	150	380	253	14,7	32	0,20	20	13	14
45	61	125	280	226	15	33	0,15	18	14	13
47	63	180	340	188	11,3	28	0,17	10	5,5	13
48	63	205	530	270	13	28	0,17	30	15	15
49	63	180	440	244	13	28	0,18	20	11	14,8
51	63	200	245	122	11,8	28,6	0,18	17	8,5	14
Soja à 10°										
31	14	220	?	?	15,3	32,5	0,17	?	?	12,6
38	19	120	370	300	11,5	26	0,20	19	15	15
50	34	180	380	211	13,6	31	0,18	25	14	10,7
32	43	190	?	?	16	31,3	0,17	?	?	13,6
41	59	140	399	276	17	37	0,26	24	17	14
Témoins à 22°										
42	62	208	375	188	17	37	0,25	10	5	7
46	63	250	400	160	17,7	38	0,25	27	10	8
58	70	215	395	180	18,5	39	0,27	25	11	8
59	70	300	490	163	20	41	0,22	27	9	7
Témoins à 10°										
39	59	232	370	160	21	45		19	8	8
54	66	255	315	126	17	34		20	8	7,8
55	66	280	620	221	20	42		23	9	8
56	67	245	400	160	22	43		31	12	9
57	67	200	420	210	21	42		22	11	8,5

¹ Décrit par K. PONSE (1951).

II. TRACTUS GÉNITAL DE RATS SOUMIS AU RÉGIME DU SOJA PUR

L'aspect atrophique de l'ensemble du tractus chez les animaux soumis au régime du soja est frappant.

Cette atrophie est identique chez tous les sujets; par exemple, le rat n° 47, qui a été soumis 63 jours au régime soja à 22°, présente un poids total du tractus génital de 2,02 g. soit 1,12 g. pour 100 g. de poids du corps au lieu de 3,5 g.

Testicules. L'albuginée est très épaisse; le diamètre des canalicules séminifères est très réduit; on remarque trois sortes de canalicules séminifères:

- a) canalicules sertoliniens purs;
- b) canalicules qui contiennent des spermatogonies, des spermatocytes en diacinèse et une absence complète de spermiogénèse;
- c) canalicules qui contiennent encore quelques spermatides en pycnose et des cinèses abortives.

Les spermatides prennent l'aspect de boules gris foncé après coloration avec l'azocarmin. De plus on est frappé par la présence de *cellules mégacaryocytes* très volumineuses qui sont présentes dans tous les canalicules; il y a donc eu une destruction active du matériel spermatogénétique.

La charpente conjonctive est hyperplasiée. Le tissu interstitiel est réduit à ses noyaux qui sont réunis autour des vaisseaux sanguins.

Vésicule séminale. Elle présente l'aspect caractéristique d'un rat hypophysectomisé. Les lumières sont réduites, les cellules épithéliales sont basses et l'on ne voit qu'une rangée de noyaux collés les uns à côté des autres.

Prostate ventrale. La glande est très atrophiée, les vésicules sont minuscules avec l'épithélium réduit à ces noyaux, les cavités oblitérées.

Urètre. Fortement kératinisé, ce qui est probablement dû à l'avitaminose.

Le rat n° 50, soumis au régime soja pendant 34 jours à la température de 10°, présente un tractus génital de 3,70 g. de poids total et un poids de 2,05 pour 100 g. de poids du corps.

Dans les testicules, l'albuginée est très forte, la plupart des canalicules sont sertoliniens et les canalicules à spermatozoïdes sont très rares. On ne trouve aucune cellule mégacaryocyte dans les canalicules; la vésicule séminale et la prostate ventrale sont semblables à celles du précédent.

III. ACTION DE LA SOUS-ALIMENTATION

Dans les séries précédentes, les rats qui avaient été soumis au régime du soja pur, avaient tous maigri d'un poids relatif égal au tiers du poids du corps environ. En effet cet amaigrissement est dû au manque de matière nutritive dans le tourteau de soja. Pour déterminer la part de la déficience nutritive dans les résultats des expériences précédentes, j'ai mis un groupe de 8 animaux à un régime de jeûne partiel; ces animaux étaient nourris tous les jours de 10 à 12 heures et à 12 heures on les privait de toute nourriture (sauf d'eau) jusqu'au lendemain à 10 heures. Ces animaux ont maigri de la même façon que ceux qui étaient au régime du soja pur.

Voici ce qu'on observe chez ces individus (fig. 1 F).

Ces rats sont tous semblables à l'autopsie: je cite le cas du mâle 1011 a, qui avait subi depuis 42 jours ce régime. La glande salivaire se rapproche du type mâle par le nombre des acini séreux; le rapport tubuli/acini est égal à 0,27. Cependant le diamètre des tubuli est réduit à 34 μ et la cytologie des cellules séreuses ressemble plutôt au type femelle. Les segments intermédiaires sont fréquents; les granules des cellules séreuses sont rares et les canaux excréteurs sont larges sans sécrétion. La glande thyroïde est normale, les vésicules régulières; une colloïde dense et peu vacuolisée les remplit et les cellules sont plates, homogènes, quelquefois granuleuses. Le tractus génital de ce rat est infantile, ne pèse que 2,38 g. pour 100 g. de poids du corps; l'aspect histologique du testicule et les glandes annexes des voies sexuelles ressemblent à ceux des animaux qui avaient subi le régime du soja pur.

TABLEAU V.

Valeurs numériques de la glande salivaire, de la thyroïde et du tractus génital des rats soumis au jeûne.

♂ N°	Trai- te- ment	Pds cps	Sous-Maxillaire					Thyroïde			Tractus génital	
			Pds mg.	Pds	Haut. μ	D T μ	T/a	Pds mg.	Pds mg.	Haut. μ	Pds mg.	Pds mg.
1014	18	220	255	115	17	34	0,27	15	7	7	4,96	2,25
1024	18	220	403	184	16	36,3	0,31	18	13	6,5	5,00	2,36
1009	34	220	345	150	16	30,8	0,23	30	13	5,5	4,355	1,977
1013	37	210	275	130	16	31,3	0,27	19	9	7	5,57	2,60
1011	42	190	260	150	17	31,3	0,27	20	10	8	6,45	3,380
1010	48	175	275	156	16	33,6	0,24	20	11	7,5	5,38	3,07
1012	54	200	335	167	17	32,8	0,32	20	10	8	6,410	3,200
1008	61	230	370	168	17	33,6	0,24	30	13,6	9	4,470	1,90

TABLEAU VI.

Comparaison du poids du tractus génital pour 100 g. de poids du corps dans les groupes précédents.

Soja pur à 22°		Soja pur à 10°		Témoins à 22°		Témoins à 10°		Jeûne	
N° ♂	Poids du tractus génital % g. corps	N° ♂	Poids du tractus génital % g. corps	N° ♂	Poids du tractus génital % g. corps	N° ♂	Poids du tractus génital % g. corps	N° ♂	Poids du tractus génital % g. corps
35	1,32	31	?	42	4,1	56	4,1	1014	2,25
43	2,05	38	2,41	46	4,70	55	3	1024	2,36
45	2,18	50	2,05	58	4,37	54	3,30	1009	1,97
47	1,26	32	?	59	3,12	39	4,8	1013	2,60
48	3,28	41	1,80	25	4,375	57	4,10	1011	3,37
49	1,16							1010	3,07
51	1,50							1012	3,20
								1008	1,90

L'hypogénitalisme observé chez tous ces rats soumis au régime du soja pur pourrait donc provenir d'une déficience de la nourriture, comme dans le groupe qui avait simplement jeûné. De plus, l'étude du groupe sous-alimenté (jeûne partiel) montre qu'un jeûne prolongé agit bien sur la glande sous-maxillaire, dont les tubes séreux deviennent moins actifs. Cependant, le nombre de ces derniers ne

varie pas comme c'était le cas dans les groupes ayant été traités par un goîtrigène (soja). Donc la diminution du nombre des tubuli chez ces derniers est due à l'insuffisance thyroïdienne. D'autre part, la réduction du nombre des tubuli chez les rats soumis au régime du jeûne pourrait être due précisément à l'hypogénitalisme provoquant en quelque sorte une castration physiologique chez ces individus.

IV. ACTION D'UNE NOURRITURE RICHE COMPOSÉE PARTIELLEMENT DE SOJA

Pour éviter les réactions dues à la sous-alimentation, une nourriture riche a été mélangée avec une quantité égale de tourteau de soja, et présentée sous forme de biscuits.

Voici la formule de cette nourriture:

Blé complet	20%
Maïs moulu	7
Farine de millet	5
Poudre de lait écrémé	5,5
Farine de luzerne	4
Sel iodé	0,5
Fécule de pomme de terre	5
Levure de bière séchée	3
Tourteau de soja	50

Un premier groupe d'une dizaine de rats mâles a été nourri par ces biscuits; un deuxième groupe d'une dizaine de rats mâles de même âge et de même poids a été nourri par des biscuits semblables mais dont le soja a été supprimé.

Le premier groupe montre, déjà au bout du 26^e jour de régime, une réaction très forte de la thyroïde. En effet, le n° 27, autopsié après 26 jours de ce régime, présente une thyroïde nettement activée: les vésicules ne renferment presque plus de colloïde, formant des parois plissées à cellules cubo-cylindriques. De plus, cette glande est fortement hyperémique. Cette activation s'accroît de plus en plus chez les rats autopsiés ultérieurement jusqu'à un état d'hypo-fonctionnement complet de la glande.

Malheureusement, chez les témoins de cette série, on remarque à partir du 50^e jour de régime, une activation de la thyroïde semblable à celle du rat n° 27 soumis au régime du soja partiel depuis 26 jours. Cette anomalie ne peut pas provenir du manque d'iode chez ces rats, car une série d'animaux mis en parallèle avec ces

témoins, ayant partiellement jeûné (selon régime), alimentés par la même formule, montrent des thyroïdes tout à fait normales. Donc il doit s'agir d'un facteur goitrigène encore inconnu. Dans ces expériences, les témoins anormaux ont été supprimés et remplacés par des rats mâles normaux.

Encore deux groupes d'animaux ont été mis en expérience, cette fois-ci nourris par un aliment tout autre que le précédent. Voici la nouvelle formule:

Farine de blé complet	34,25%
Caséine	2,5
Huile de poisson	2,5
Viande de poisson	5
Sel iodé	0,75
Farine de luzerne	5
Tourteau de soja	50

Chaque jour une quantité de ce mélange sous forme de poudre a été mélangée avec de l'eau afin de former une pâte servant de nourriture à ces animaux. Les témoins ont eu la même nourriture, de laquelle le soja a été supprimé. Cette fois la réaction de la thyroïde vis-à-vis de ce régime alimentaire partiellement composé de soja fut tardive. Les premières réactions d'activation de la thyroïde ne se présentèrent qu'au bout du 65^e jour de régime.

C'est seulement après 4 à 5 mois de régime que les thyroïdes présentent un aspect aussi activé que celles du groupe précédent. Voici l'étude d'un cas typique de chaque groupe.

Je décrirai le cas du mâle *50 a* au régime du soja partiel (première formule) depuis 48 jours, et celui du mâle *54 b*, son frère de même portée, nourri par le même aliment mais sans soja. De même le mâle *105* nourri depuis 4 mois par la deuxième formule sera comparé avec le mâle *107* son frère de la même portée, alimenté par la même nourriture sans soja, tous les deux autopsiés le même jour.

Rat mâle 50 a.

La thyroïde est très volumineuse, présentant un poids de 33 mg. pour 100 g. de poids du corps. L'aspect de la glande est celui d'une thyroïde très activée; la plupart des vésicules sont en collapsus complet; quelques acini présentent encore des cavités très réduites, vides ou contenant très peu de colloïde résiduelle. Les cellules sont cubo-cylindriques, d'une hauteur moyenne de 13 μ , avec des

noyaux basaux, un protoplasme clair, sans granules ni striations, et quelquefois vacuolisé.

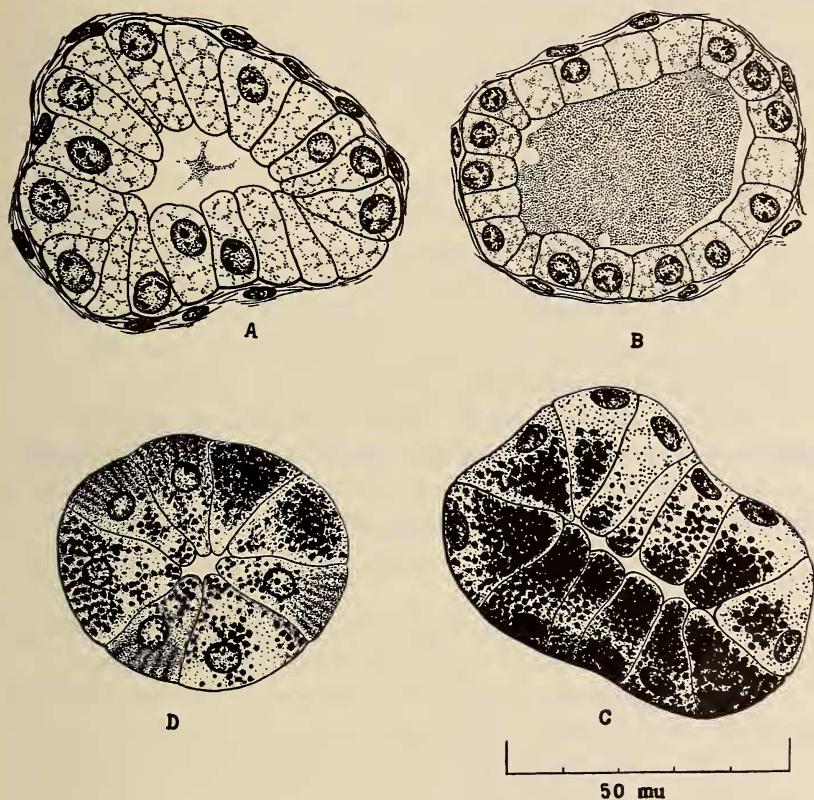


FIG. 2.

- A. Thyroïde du rat mâle 45, ayant subi un régime alimentaire composé partiellement de soja durant 77 jours.
- B. Thyroïde du rat mâle 46, témoin normal.
- C. Tube séreux de la glande salivaire du rat mâle adulte.
- D. Segment intermédiaire formant la plupart des tubuli de la glande salivaire du rat femelle adulte.

La glande salivaire est du type femelle avec plusieurs culs-de-sac en voie de dédifférenciation. Ces glandes sont de petites dimensions, la plupart formées de cellules cubiques dont les noyaux ont gagné le centre. La réduction du nombre des tubuli est frappante. On remarque quelques tubes séreux de forme mâle adulte dont les

cellules sont dépourvues de granulation. Les canaux excréteurs sont nombreux, mais de petites dimensions et sans sécrétion. Le tractus génital étant bien développé, de type mâle adulte, présente un poids de 4.100 g. pour 100 g. du poids du corps.

Le mâle 54 b présente des glandes sous-maxillaires d'aspect mâle adulte normal; il en est de même pour la thyroïde et le tractus génital (voir fig. 2, A et B et fig. 1, E).

Rat mâle 105.

L'animal a subi le régime du soja partiel (deuxième formule) durant 4 mois. La thyroïde pèse 20 mg. pour 100 g. de poids du corps, présente une réaction très forte: la glande est activée, toutefois les vésicules présentent des cavités, quoique très réduites et contenant çà et là des traces de colloïde très vacuolisée. On remarque, de plus, de considérables plages de sang entre les acini.

La glande salivaire est de même type que celle du précédent, mais les acini séreux sont plus développés et plus actifs. Le diamètre des tubuli est égal à $35,2 \mu$ et le rapport tubuli/acini de 0,18. Le tractus génital est du type mâle adulte bien développé.

Rat mâle 107.

C'est le frère du 105, ayant le même âge et le même poids que ce dernier, mais soumis à une nourriture privée de soja.

La glande thyroïde présente un poids de 12 mg. pour 100 g. de poids du corps. L'aspect histologique de cette glande est normal, les vésicules sont régulières, avec des cellules plates formant des cavités assez larges contenant une colloïde visqueuse et modérément vacuolisée. La glande sous-maxillaire est du type mâle normal avec des acini séreux nombreux et bien développés, présentant un diamètre moyen des tubuli de 47μ et un rapport tubuli/acini de 0,38. Le tractus génital de cet animal ne montre pas de différence avec son partenaire, le n° 105.

V. CONCLUSIONS

A. Le tourteau de soja employé comme nourriture provoque des goîtres hypofonctionnels chez le rat (fig. 2 A). Les étapes de

l'action de ce goitrigène sur la glande thyroïde se résument de la façon suivante :

1. Hyperémie exagérée de la glande, qu'on peut interpréter comme un appel intense d'hormone hypophysaire.
2. Résorption de colloïde et présence de gouttelettes colloïdes intracellulaires.
3. Hypertrophie cellulaire.
4. Apparition des grosses vacuoles de résorption et de boules structurées dans la colloïde.
5. Non-production de colloïde nouvelle.
6. Collapsus et bourgeonnement des vésicules.

Cette action est due à une substance goitrigène du soja et non pas à un manque de nourriture ou une avitaminose quelconque, car le soja était accompagné d'une nourriture riche, de sorte que le poids du corps de ces rats était identique à celui de leurs témoins normaux.

Voici le poids du corps au moment de l'autopsie de 5 frères de la même portée, dont 3 furent soumis au régime du soja :

Rat mâle N°	Poids du corps	Régime
1022	300	Normal
1023	325	»
1024	350	Soja
1025	300	»
1026	300	»

B. La glande sous-maxillaire présente une réaction forte à l'hypofonctionnement de la thyroïde. *Cette réaction porte sur la réduction de la dimension et surtout du nombre des tubes séreux* (fig. 1 E).

Il faut mentionner également que les acini muqueux n'échappent pas à l'action de l'hypofonctionnement de la thyroïde; le diamètre de ces acini montre une réduction proportionnelle à celle des tubes séreux. De plus, l'activité de la glande semble être atténuée, ce qui est démontré par la rareté des granules de sécrétion dans le segment sécréteur de la glande salivaire des rats goitreux.

TABLEAU VII.

Valeurs numériques de la glande salivaire et la thyroïde des rats mâles nourris au soja et de leurs témoins.

♂	Régime	Salivaire		Thyroïde			Témoins	Salivaire			Thyroïde	
		D tub. μ	T/a	Pds abs. mg.	mg. % g. corps	Haut. cell. μ		D tub. μ	T/a	Pds abs. mg.	mg. % g. corps mg.	Haut. cell. μ
35	soja pur	25,5	0,19	27	13	13	102	37,3	0,21	25	8	8
43	»	32	0,20	20	13	14	160	42,4	0,26	25	7	8
45	»	33	0,15	18	14	13	101	37,4	0,30	33	9	6,5
47	»	28	0,17	10	5,5	13	103	40,8	0,29	35	9	9
48	»	28,2	0,17	30	14	15	106	39,7	0,30	25	7	8
49	»	28	0,18	20	11	14,8	107	47	0,38	30	7	7,3
51	»	28,6	0,18	17	8,5	14	109	45	0,31	18	6	7
56	soja partiel	29,7	0,17	30	15	12,7	39	45	0,18	19	8	8
1021	»	40	0,14	45	15	10,7	37a	39	0,30	75	18	13
45	»	37,8	0,15	138	37	11	41	42	0,26	77	21	8,6
105	»	35,2	0,18	55	20	13						
55	»	35	0,12			8,7	25	39	0,27	71	15	7,7
1005	»	41	0,43	70	16	12	1022	46,4	0,24	25	8	7,4
1004	»	39,5	0,40	70	14	13	1023	45	0,25	32	10	7,7
15	»	38	0,29	62	12,6	19	54	46	0,24	55	24	7,3
16	»	42,6	0,25	?	?	11,5	1010	41	0,50	60	10	8
104	»	33,7	0,17	35	12,7	11	1011	50	0,50	65	12	9
27	»	38	0,20	75	20	13	1012	45	0,51	45	8	8
32	biscuits s. part.	40	0,15	65	16,2	11	1013	45	0,50	65	12	9
1026	»	37	0,14	68	22,7	11,5	1014	42,7	0,46	50	11	7
29	»	35,5	0,14	80	18	12,5	1023b	33	0,29	65	12	9,5
50a	»	28,6	0,11	62	33,5	13	46	37	0,25	27	10	8
1024	»	36	0,15	65	18,5	15,3	42	35	0,25	10	5	7
51	»	31	0,12	50	23,8	15	58	39	0,27	25	11	8
28	»	39	0,15	105	24,7	15,3	59	41	0,22	27	9	7
1025	»	36	0,12	45	15	12,4	57	42	0,26	22	11	8,5
30	»	42	0,20	100	24	13,3	56b	43	0,25	31	12	9
31	»	39	0,14	100	27	15,3	55b	42	0,27	23	9	8

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1. *Le développement de la glande salivaire et son dimorphisme sexuel chez le rat.*

La glande sous-maxillaire chez le rat présente des tubes séreux d'une activité plus intense chez le mâle (fig. 2 D) que chez la femelle, offrant un dimorphisme histologique dans les deux sexes.

Dans le développement de la glande salivaire, le dimorphisme ne se remarque qu'après le 56^e jour; jusqu'alors, cette glande présente encore des formations tubuleuses d'un stade non différencié et infantile, avec extrémités bourgeonnantes non différenciées. Les cellules de cette partie se développent plus rapidement chez le mâle. Elles deviennent turgescentes et les cellules sont bourrées de granules de sécrétion, ce qui refoule les noyaux à la partie basale, dès le 68^e jour chez le mâle. La femelle présente une différenciation plus lente du cul-de-sac sécréteur dont les cellules restent toujours d'une dimension réduite, et moins chargées de granules par rapport au mâle. Chez la femelle adulte, dans la plupart des acini séreux, les noyaux occupent toujours une situation médiane formant le segment intermédiaire qui est rare ou absent chez le mâle adulte. De plus, on remarque chez ce dernier un rapport des tubuli aux acini et un diamètre moyen des tubes, supérieurs à ceux de la femelle.

2. *Action des gonades.*

Puisque ce dimorphisme est avant tout sexuel, il convient de vérifier le rôle de l'hormone testiculaire dans le développement de la glande sous-maxillaire. Dans mes expériences de castration, on remarque que l'absence de testicule n'a pas empêché la différenciation dans le sens mâle de la glande salivaire. Mais elle provoque un ralentissement dans le développement de celle-ci (fig. 1 C). Cependant la glande ne prend pas l'aspect du type femelle, ce qui peut être dû à une activité androgène compensatrice de la surrénale. M^{lle} Ponse a vu une atrophie complète chez les castrats surrénalectomisés.

D'autre part, les femelles castrées présentent des glandes salivaires identiques à celles des femelles entières; ce ne sont donc pas des hormones ovariennes qui inhiberaient le développement des tubes séreux (fig. 1 D).

3. *Action de l'hypophyse.*

L'hypophysectomie chez des rats des deux sexes, pratiquée par P. C. LEBLOND et B. GRAD, ainsi que par M^{lle} K. PONSE, montre une atrophie considérable de la glande salivaire. Cette dégénérescence porte surtout sur le segment sécréteur; elle est corrigée par l'administration de thyroxine (LEBLOND). Donc

l'hypophysectomie agit sur cette glande, principalement en rendant inactive la thyroïde.

4. *Action goitrigène du soja.*

Depuis les travaux de Mc. CARRISON (1934) on connaît la nature goitrigène du soja. En 1939 SCHARLESS, PEARSON et PRATO ont obtenu des goitres hypofonctionnels au bout de sept semaines de régime. Ces auteurs avaient employé un régime nutritif assez riche, composé de farine de soja, de levure de bière, de sucre, de graisse sous forme de beurre, de chlorure de sodium et de carbonate de calcium. De plus, ils ont montré que l'action goitrigène du soja est inhibée lorsqu'on augmente la dose d'iode dans la nourriture. Ainsi une dose deux fois plus forte que la dose normale, soit 2000 γ par 1000 calories de nourriture, empêche complètement la réaction hypofonctionnelle de la thyroïde. Ces auteurs ont observé que la farine de soja traitée par l'éther, l'acétone ou la vapeur d'eau chaude, perd son caractère goitrigène. Ceci montre que le principe goitrigène du soja est de nature lipidique¹.

D'autre part, ERSHOFF (1949), travaillant sur le développement des rats impubères en fonction de l'activité thyroïdienne, confirme la nature antithyroïdienne de l'huile de soja. Dans mes trois séries d'expériences, le soja était employé sous forme de tourteau dégraissé fourni par différentes maisons. La réaction de la thyroïde est tout à fait semblable dans les trois séries d'animaux. Elle commence dès le 14^e jour et, au bout du 60^e jour, on remarque des goitres ayant trois à quatre fois le poids de la thyroïde normale (fig. 2 A). Ces glandes sont formées d'un amas de vésicules en collapsus caractérisées par des cellules exagérément hypertrophiées, d'un aspect cytologique hyperactif d'une part, et d'une absence totale de colloïde d'autre part. De plus, les gouttelettes colloïdes intracellulaires et les striations basales ont complètement disparu. Donc le soja possède un principe fortement goitrigène se trouvant dans le tourteau dégraissé. Ainsi la nature chimique du principe goitrigène est encore inconnue et ne semble pas devoir être exclusivement rattachée à la partie lipidique. On note chez ces animaux

¹ Il semble que le facteur goitrigène présent dans le soja agisse comme les thiocyanates avant tout sur la fixation des iodures dans la cellule thyroïdienne et non par une inhibition du mécanisme ultérieur de métabolisation organique de l'iode.

que la glande sous-maxillaire est du type femelle et même, dans la plupart des cas, le rapport des tubuli séreux aux acini muqueux est inférieur à celui des femelles. Ceci met en évidence la part active de la thyroïde dans le développement et la répartition des tubes séreux dans la glande salivaire. En effet, l'hypofonctionnement de la glande thyroïde amène une régression dans la portion tubuleuse de la glande salivaire allant jusqu'au type femelle et au delà.

Donc, en confirmant l'hypothèse de LEBLOND et GRAD, on peut dire que le développement du composant tubuleux de la glande sous-maxillaire chez le rat mâle est sous l'influence simultanée de l'hormone testiculaire et de l'hormone thyroïdienne. Un facteur goitrigène non lipidique a été mis en évidence dans le tourteau de soja, qui provoque l'involution des tubes séreux de la glande salivaire par hypothyroïdie.

BIBLIOGRAPHIE

- ARVY, L. et M. GABE. 1950. *Action de la thyroïdectomie et de l'injection de thyroxine sur la glande sous-maxillaire de la souris mâle albinos*. C. R. Acad. sc. 18: 1611.
- Ch. DEBRAY et M. GABE. 1950. *Action de la thiourée sur la glande sous-maxillaire du rat albinos*. C. R. Soc. biol. 144: 111.
- et M. GABE. 1950. *Action du rachitisme expérimental sur la glande sous-maxillaire du rat albinos*. C. R. Acad. sc. 230: 576.
- et M. GABE. 1950. *Action du rachitisme expérimental sur la glande sous-maxillaire de la souris albinos*. C. R. Acad. sc. 230: 1105.
- et M. GABE. 1950. *Action des injections de thyroxine et de folliculine sur la glande sous-maxillaire de la souris femelle albinos*. C. R. Acad. sc. 230: 2333, n° 6.
- CHAMORRO, A. 1942. *Absence d'action androgène de l'acétate de désoxicorticostérone sur la zone X et sur la sous-maxillaire de la souris*. C. R. Soc. biol. 136: 489.
- 1946. *L'action androgène stimulante des extraits gonadotropes sur l'ovaire*. C. R. Soc. biol. 140: 25-27.
- 1943. *Sécrétion de substance androgène par l'ovaire de la souris normale, sous l'action d'extrait gonadotrope équin*. C. R. Soc. biol. 137: 108-109.
- CHAULIN-SERVINIÈRE, J. 1942. *Sur les variations de la morphologie cellulaire dans le segment tubuleux de la glande sous-maxillaire de la souris*. C. R. Soc. biol. 138: 262-64.

- CHAULIN-SERVINIÈRE, J. 1942. *Sur les variations de la morphologie cellulaire dans le segment tubuleux de la glande sous-maxillaire de la souris*. C. R. Soc. biol. 136: 262-64.
- 1942. *Castration et glande sous-maxillaire de la souris femelle*. C. R. Soc. biol. 136: 335-336.
- ERSHOFF, B. H. 1949. *Productive effects of soybean meal for the immature hyperthyroid rat*. J. Nutrition. 39: 259-281.
- FEYEL-CABANES, T. 1947. *L'action du cholestérol sur la glande tubuleuse de la sous-maxillaire de la souris mâle castrée*. C. R. Soc. biol. 141: 331-333.
- GABE, M. 1950. *Action de la thyroxine sur la glande sous-maxillaire du rat hypophysectomisé*. C. R. Acad. sc. 230: 1317.
- 1950. *Action de la vit. P. (C2) sur la glande sous-maxillaire du rat albinos*. C. R. Soc. biol. 144: 90.
- HARVEY, H. 1952. *Sexual dimorphism of submaxillary glands in mice in relation to reproductive maturity and sex hormones*. Physiological zoology. XXV, 3: 205-222.
- HAYWARD, J. W. and F. H. HAFNER. 1941. *The supplementary effect of cystine and methionine upon the protein of raw and cooked soybeans as determined with chicks and rats*. Poul. Sci. 20: 139.
- JUNQUEIRA, L. C. U., M. RABINOVITCH and A. FAJAR. 1948. *Cytochemical studies on the sexual dimorphism of the submaxillary gland of mice*. Anatomy record. 100: 682.
- LACASSAGNE, A. et A. CHAMORRO. 1940. *Réaction à la testostérone de la glande sous-maxillaire atrophiée consécutivement à l'hypophysectomie, chez la souris*. C. R. Soc. biol. 134 (2): 223-224.
- LACASSAGNE, A. 1940. *Dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire chez la souris*. C. R. Soc. biol. 133: 180-181.
- 1940. *Réaction de la sous-maxillaire à l'hormone mâle chez la souris et le rat*. C. R. Soc. biol. 133: 539-40.
- 1940. *Dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire chez la souris*. C. R. Soc. biol. 133: 180-181.
- 1940. *Mesure de l'action des hormones sexuelles sur la glande sous-maxillaire de la souris*. C. R. Soc. biol. 133: 227-229.
- et R. CAUSSE. *Dimorphisme sexuel de la glande rétrolinguale chez la souris*. C. R. Soc. biol. 135: 525.
- et R. CAUSSE. 1941. *Modification des glandes salivaires de la souris consécutivement à la section de la corde tympanique*. C. R. Soc. biol. 135: 241-244.
- LEBLOND, C. P. et B. GRAD. 1948. *Control of the serous acini of the rat sub-maxillary gland by the thyroid hormone*. Anat. Rec. 100: 750.
- et B. GRAD. 1949. *The necessity of testis and thyroid for the maintenance of the serous tubules of the sub-maxillary gland in the male rat*. Endocrinology. 45 (3): 250-266.

- MC CARRISON, R. 1934. *The goiterogenic action of soya-bean and ground-nut.* J. Med. Res. 21: 179-181.
- PONSE, K. 1951. *Histophysiologie thyroïdienne.* Ann. d'endocrinologie. 3: 266-316.
- RAYNAUD, J. 1947. *Etude des effets de la castration et de la surrénalectomie après un court délai sur la glande sous-maxillaire des souris mâles.* Ann. d'endocrinologie. 8: 359-362.
- 1948. *Absence d'effet du cholestérol sur la glande tubéreuse de la souris.* C. R. Soc. biol. 142: 1428-1431.
- et P. REBEYROTTE. 1949. *Différence de l'activité amylasique de la salive des souris mâles et des souris femelles; son conditionnement humoral.* C. R. Acad. sc. 228: 433.
- et P. REBEYROTTE. 1949. *Effet de la castration sur l'activité amylasique de la salive de la souris.* C. R. Acad. sc. 228: 1061.
- 1950. *Action de la testostérone injectée dans la glande sous-maxillaire de la souris.* C. R. Acad. sc. 320: 2045, n° 23.
- 1950. *Action de la thyroxine sur la glande sous-maxillaire de la souris castrée.* C. R. Soc. biol. 144: 245.
- SHARPLESS, G. R., J. PEARSONS and G. S. PRATO. 1939. *Production of goiter in rats with raw and with treated soybean flour.* J. Nutrition. 17: 545-555.
- TAILLARD, W. et R. VEYRAT. 1947. *Surrénale et masculinisation par l'urine de femme enceinte (UFE).* Rev. suisse de Zool. 54, 553-572.
-